Aus dem Zentralinstitut
für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

LEBERFUNKTION BEIM EXPERIMENTELLEN SCHOCK AM KANINCHEN

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard - Karls - Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
REINHOLD AMS
aus Pforzheim

1983

UNIV. LIBRARY KIEL

Aus dem Zentralinstitut
für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

LEBERFUNKTION BEIM EXPERIMENTELLEN SCHOCK AM KANINCHEN

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard - Karls - Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
REINHOLD AMS
aus Pforzheim

1983

Dekan:	Professor Dr. D. Plester
1.Berichterstatter:	Professor Dr. V. Hempel
2.Berichterstatter:	Privatdozent Dr. W. Heitland

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Problematik des Schocks	1
1.2.	Fragestellung der Untersuchung	3
2.	PHYSIOLOGISCHER ABRISS DES FREMDSTOFFMETABOLISMUS	5
3.	MATERIAL UND METHODIK	10
3.1.	Versuchstiere und Schockarten	10
3.2.	Prinzip und Beurteilung des 14-C-Aminopyrin-Atemtests	12
3.3.	Durchführung der Versuche	14
3.4.	Auswertung und Ergebnisse	16
4.	DISKUSSION	29
4.1.	Hämorrhagischer Schock	29
4.2.	Tourniquet-Ischämie	33
4.3.	Vergleich beider Schockexperimente	37
4.4.	Klinische Relevanz	38
5.	ZUSAMMENFASSUNG	39
LITERATURVERZEICHNIS		41

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547611_0083

1. EINLEITUNG

1.1. Problematik des Schocks

Der Schock ist nach wie vor im klinischen Bereich ein ebenso alltägliches wie auch in jedem Einzelfall neu zu bewältigendes Problem. In seinen vielfältigen Erscheinungsformen stellt er für den ihn erleidenden Patienten eine lebensbedrohliche Situation dar und ist für den Arzt eine Herausforderung zu raschem und entschlossenem therapeutischem Handeln, unter Einsatz aller in der Intensivmedizin zu Gebote stehender Mittel.
Der Schock wird in der medizinischen Terminologie als Syndrom verstanden und wird durch Adjektive jeweils nach seiner Ätiologie (z. B. hämorrhagischer, traumatischer, kardiogener, septischer, anaphylaktischer Schock ect.) näher gekennzeichnet. Er stellt eine relativ stereotyp verlaufende Globalreaktion des Organismus dar (61). Der Schock führt akut bis subakut einsetzend, zur anhaltenden generalisierten Verminderung der nutritiven Durchblutung von lebenswichtigen Geweben und Organen. Die daraus resultierende Herabsetzung der Sauerstoffversorgung und die Anhäufung von anfallenden sauren Stoffwechselprodukten schädigt den Zellstoffwechsel und die Energieversorgung der Zelle; dies kann bis zum Zelltod führen.
Bei längerem Fortbestehen der Mikrozirkulationsstörung (13,29), der Hypoxidose und der Azidose kann sich durch parallel verlaufende (sekundäre, tertiäre usw.) Circuli vitiosi (22,28,29) eine zunehmend schwerer werdende funktionelle und strukturelle Veränderung bzw. Schädigung der betroffenen Organe ausbilden, so daß der Schockzustand als irreversibel oder refraktär (25,51,88) anzusehen

UNIV. LEIDEN BIBL.

ist. Trotz Einsatz aller heute möglichen intensivmedizinischen Maßnahmen ist er dann nicht mehr zu beherrschen und führt zum Tod des Individuums.
In der Literatur finden sich ziemlich divergierende Zahlenangaben über die Letalität im Schock von 20 - 85 % (20,61), wobei beim septischen Schock die Mortalität am höchsten ist. Außerdem dürften auch andere Faktoren, wie laborchemische Daten und Befunde (36), Polytraumatisierung, Alter, eventuell vorbestehende Grunderkrankungen usw., eine wichtige Rolle spielen. Daß die Dauer des Schockzustandes selbst von größter Bedeutung für das Überleben ist, ist heute allgemein herrschende Auffassung. Als kritisch bezeichnet eine neuere klinische Studie (92) das Überschreiten der 10-Stundengrenze.
Ein weiteres Ergebnis dieser klinischen Studie zeigt, daß die "klassischen" Schockorgane, "Schockniere" und "Schocklunge", sich zeitlich und pathophysiologisch zusammenhängend entwickeln und sich wiederum im Sinne eines Circulus vitiosus gegenseitig weiter schädigen. Über die sogenannten klassischen Schockorgane ist in den letzten Jahren viel gearbeitet und dadurch unser Wissen über sie enorm vermehrt worden (27,100), während über die Leber als Schockorgan vergleichsweise wenig bekannt geworden ist.
In einer der neuesten Monographien über den Schock (27) werden der Darstellung der Schockleber 17 Zeilen und damit etwa eine halbe Buchseite gewidmet.
Auch in der neuesten Auflage der "Klinischen Pathophysiologie" (100), eines weit verbreiteten Standardwerkes, halten die Autoren des Schock-Kapitels die pathophysiologischen Abläufe für die Leber im Schock von untergeordneter Bedeutung.
Wie hier, so findet man häufig in der Literatur den Hinweis, daß der Leber als Erfolgsorgan im

Schock wegen ihrer großen Reservekapazität und hohen Regenerationskraft (4,22) keine wesentliche Bedeutung für die Prognose zukommt.
Nach Gersmeyer (28) hat die Leber im Schockgeschehen zwar keine führende Rolle, dennoch hält er fest, daß im Schock zahlreiche Leberfunktionen darniederliegen, was auch funktionell, morphologisch, histochemisch und laborchemisch erfaßt bzw. nachgewiesen werden konnte (8,19,22,26,36,46,59,63, 81,89,101).
Auch Sugimoto und seine Arbeitsgruppe (92) halten Schockauswirkungen auf die Leber bzw. eine schockbedingte Insuffizienz der Leber für durchaus möglich, besonders dann, wenn zur schockbedingten Zirkulationsstörung noch andere Faktoren,wie z. B. lebertoxische Pharmaka, Gewebsverletzungen oder massive Bluttransfusionen,hinzukommen.
Allgöwer (3) ist ebenfalls der Auffassung, daß die Leber im Schock stark betroffen wird. Er hebt besonders hervor, daß die Entgiftungsfunktion der Leber schwer gestört ist.
Es ist also für den Schockpatienten prognostisch von größter Wichtigkeit, daß der Schockzustand mit allen seinen Folgen schnellstens, oder doch wenigstens innerhalb der kritischen 10-Stundengrenze, beseitigt wird. Hierzu muß vor allem die Mikrozirkulationsstörung als der pathogenetische Grundmechanismus des Schocks (47) durchbrochen und der Sauerstoff- und Stoffaustausch zwischen Blut und Zelle wieder normalisiert werden (93).

1.2. Fragestellung der Untersuchung

Bei der zielgerichteten Notfall-Therapie des Schocks muß der Arzt neben der Volumensubstitution oft zahlreiche potente Arzneimittel in hoher Do-

sierung einsetzen; oft müssen im Verlauf des Schockgeschehens antagonistisch wirkende Pharmaka im Wechsel oder in unmittelbarer Folge appliziert werden (7,20,53), so daß sich in diesen Situationen die Frage aufdrängt: Werden die verabfolgten Medikamente beim Schockpatienten genügend metabolisiert und ausgeschieden bzw. kann die Leber im Schock Fremdstoffe und Pharmaka abbauen? Oder belastet jedes im Schock angewandte Arzneimittel den Organismus mehr? Oder kommt es gar durch Kummulation, durch die Nebenwirkungen und Interaktionen der nicht ausreichend abgebauten Pharmaka zu toxischen Schäden, die ihrerseits nochmals das Schockgeschehen negativ beeinflussen? Kann der Arzt relativ großzügig Arzneimittel zur Schocktherapie anwenden? Oder muß wegen der gestörten Leberfunktion im Schock für jedes Medikament eine strenge Indikation gestellt und beim Einsatz von Arzneimitteln möglichst restriktiv und vorsichtig verfahren werden?

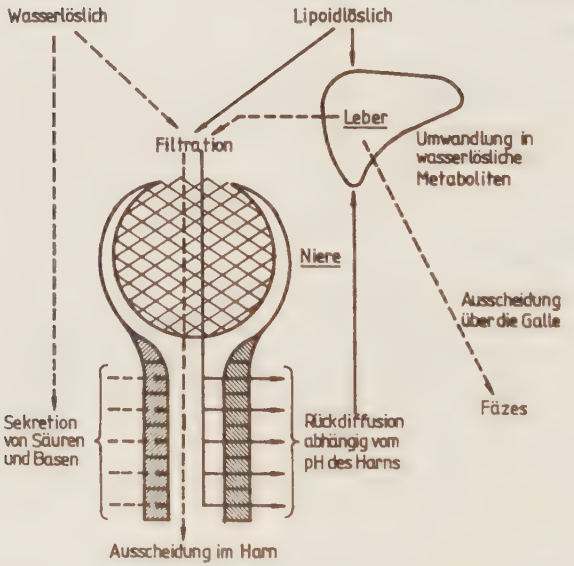
Die vorliegende tierexperimentelle Studie hat die Aufgabe, die Auswirkung von Schockzuständen auf die Fremdstoffoxidation in der Leber zu untersuchen.

2. PHYSIOLOGISCHER ABRISS DES FREMDSTOFFMETABOLISMUS

Die Leber ist das Zentralorgan des gesamten Stoffwechsels. Neben der Aufbereitung der Nahrung für den ganzen Organismus werden sowohl zahlreiche körpereigene lipoidlösliche Wirkstoffe (Sexualhormone, Corticoide, Bilirubin u.a.m.) als auch die meisten mit der Nahrung oder auf andere Weise in den Körper gelangte Fremdstoffe umgesetzt, soweit sie nicht direkt über die Nieren eliminiert werden können.
Hierzu gehören auch einige Hundert wichtige lipoidlösliche Arzneistoffe: Steroide (Androgene, Östrogene, Kontrazeptiva, Cortisonpräparate), Barbiturate, Sedativa, Antikonvulsiva, gerinnungshemmende und blutzuckersenkende Mittel, Antibiotika, Chemotherapeutika und nicht zuletzt auch Herbizide und Insektizide (84).
In biochemischen Prozessen werden diese Fremdstoffe und Pharmaka wirkungslos gemacht bzw. entgiftet und zu ausscheidungsfähigen Verbindungen umgewandelt. Bei Versagen dieser lebenswichtigen Klärfunktion der Leber ist der Organismus einer zunehmenden Intoxikation durch Kummulation der Fremdstoffe und Arzneistoffe ausgesetzt. Die Folge ist der sichere Tod.

Die Biotransformation der lipoidlöslichen Fremdstoffe wird durch Enzymsysteme, die in den Membranen des glatten endoplasmatischen Retikulums lokalisiert sind, bewerkstelligt (65,66,67,69,70,72, 84).
Durch Oxydation, wobei NADPH als Elektronenüberträger fungiert, werden den Fremdstoffen eine oder mehrere Hydroxylgruppen angeheftet, oder sie wer-

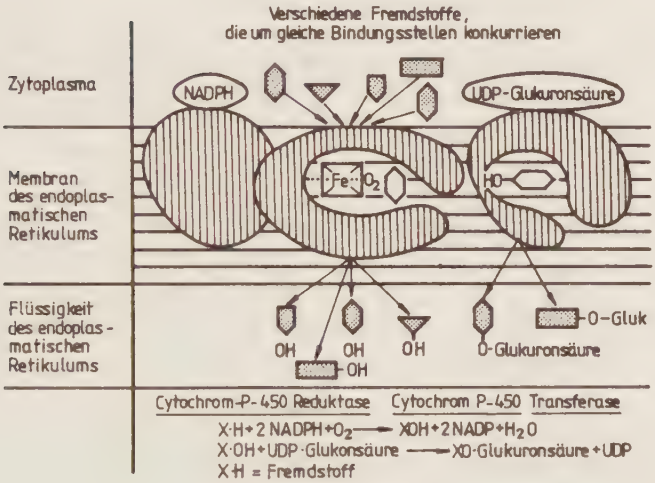
den durch Dealkylierung gespalten. Dann erfolgt oft die Konjugation an Glukuron- oder Schwefelsäure oder an Aminosäuren. Damit sind die durch Biotransformation umgesetzten Fremdstoffe unwirksam bzw. entgiftet und wasserlöslich. Sie können daher leicht über die Galle mit den Fäzes bzw. über die Nieren mit dem Harn aus dem Organismus eliminiert werden.



Schema 1 nach Remmer

Bei der Fremdstoffmetabolisierung kommt dem Cytochrom P-450 eine überragende Bedeutung zu. Es ist ein eisenhaltiges Enzym (Häminferment) und erfüllt die Aufgabe einer mischfunktionellen unspezifi-

schen Hydroxilase. D. h., es bindet unspezifisch lipoidlösliche endogene und exogene Substrate, also auch Fremdstoffe und die meisten Arzneimittel, zu einem sogenannten Enzym-Substratkomplex. Folgendes Schema zeigt schematisch den Ablauf des Reaktionszyklus:



Schema 2 nach Remmer

Das Schema 2 nach Remmer und viele Forschungsarbeiten zeigen deutlich die zentrale Stellung des Cytochrom P-450 für den Fremdstoffwechsel (23,31, 40,52,60,66,67,69,70,84,95). Es steht am Ende eines elektronentransferierenden NADPH-reduzierenden Enzymsystems und katalysiert die Substratumsetzung, wobei ein Molekül O_2 angelagert und gespalten wird.

Der Vorrat bzw. das Vorhandensein von NADPH und molekularem Sauerstoff sind notwendige Voraussetzungen für die katalysierende Funktion des Cytochrom P-450.
Die gesamte Umsetzung kann auch nochmals durch folgende Bruttogleichung skizziert werden:

$$RH + O_2 + 2\ NADPH \xrightarrow{\text{Cyt. P-450}} ROH + 2\ NADP + H_2O$$

Dieses fremdstoffabbauende Klärsystem der Leber ist sogar in der Lage, sich an ein mehr oder minder großes Angebot von Substraten anzupassen (68, 70,75,76). Es kommt also bei erhöhtem Angebot von bestimmten Substraten zu einer gesteigerten Synthese von Fermenten der Biotransformation. Dieser Vorgang, der mit einer echten Enzymvermehrung einhergeht (71,76), ist unter dem Begriff "Enzyminduktion" in die biologische und medizinische Literatur eingegangen (68,69,71,75,76).

Unter bestimmten Bedingungen kann also einerseits die Kapazität des Fremdstoffwechsels erhöht werden. Andererseits wurde in experimentellen und klinischen Untersuchungen gefunden, daß das arzneimittel- bzw. fremdstoffabbauende Enzymsystem des endoplasmatischen Retikulums der Leberzelle unter gewissen Voraussetzungen in seiner Funktion gestört oder geschädigt werden kann. Dies ist der Fall bei bestimmten Lebererkrankungen oder beim Auftreten von toxischen Fremdstoffen bzw. toxischen Metaboliten im Organismus (41,56,72,78). Nach E. Richter et al. (78) ist der Arzneimetabolismus bei akuter Hepatitis auf 50 % und bei Zirrhose auf 35 % der normalen Rate eingeschränkt,

3. MATERIAL UND METHODIK

3.1. Versuchstiere und Schockarten

Um Erkenntnisse darüber zu gewinnen, ob im Schock oder nach überstandenen Schockzuständen der vom Cytochrom-P-450 System abhängige Fremdstoffmetabolismus gestört oder beeinträchtigt wird, bedienten wir uns zweier experimenteller Schockmodelle:
1.) des hämorrhagischen Schocks und
2.) der Tourniquet-Ischämie.
Beide Schockarten sind gut definiert und leicht reproduzierbar. Außerdem können sie, wie durch zahlreiche experimentelle Studien belegt wird, praktikabel standardisiert werden (9,21,25,55,58,91). Daher erschienen diese beiden Schockmodelle im Rahmen unserer Fragestellung sehr gut geeignet.

Als Versuchstiere wurden ausgewachsene Kaninchen beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht zwischen 3000 und 4120 g (mittleres Körpergewicht = 3587 g) verwendet. Alle Tiere wurden im Verlauf der Versuche und während der Versuchspausen gleich gehalten, mit gleichem Futter und Wasser ad libitum versorgt. Es wurden keinerlei schockbekämpfende oder schockbeeinflussende Maßnahmen getroffen.

Der hämorrhagische Schock wurde ausgelöst, indem den einzelnen Tieren 20 ml Blut pro 1000 g Körpergewicht in kurzer Zeit (ca. 1 - 2 Minuten) entzogen wurden. Diese Blutmenge entspricht beim Kaninchen bei einer Gesamtblutmenge von durchschnittlich ca. 5 % des Gesamtkörpergewichts ca. 40 % des zirkulierenden Blutvolumens.
Zur Blutentnahme wurde die Ohrvene mit einer Butterfly-Kanüle punktiert und diese dort fixiert.

Mittels Einmalspritze wurde dann das Blut zügig abgenommen. Auf diese Weise wurden insgesamt 6 Kaninchen dem hämorrhagischen Schock unterworfen. Unmittelbar danach fiel bei den Tieren eine erhöhte Atemfrequenz auf. Außerdem konnte man eine gewisse muskuläre Atonie mit deutlicher Verlangsamung der Bewegungen und Reaktionen feststellen. Am Ende des Versuchs war kaum noch eine Beeinträchtigung der Tiere wahrnehmbar. Alle Tiere überlebten.

Die Tourniquet-Ischämie wurde im Bereich des linken Hinterlaufs erzeugt. Dazu wurde ein ca. 0,7 cm starker Latexschlauch dorsal unmittelbar proximal des Tuber ossis ischii und lateral proximal des Trochanter major in Narkose unter sehr großer Spannung standardisiert angelegt. Zur Applikation des Narkosemittels (15 mg Nembutal pro kg Körpergewicht) wurde zuvor ebenfalls die Ohrvene mit einer Butterfly-Kanüle punktiert und diese dort fixiert.
Um das Überleben der Tiere zu gewährleisten, wurde nach Anlegen des Tourniquet der betroffene linke Hinterlauf mit 2 cm breitem braunen Verbandspflaster mäßig straff umwickelt. Durch diesen Pflasterverband können das Extremitätenödem und die übrigen Allgemeinauswirkungen (21,94) des sonst relativ schnell tödlich verlaufenden Tourniquet-Schocks abgemildert werden. Nach vierstündiger Ischämiedauer wurde der Tourniquet vorsichtig abgelöst. Die Tiere waren zunächst verlangsamt und atonisch, erholten sich jedoch im Verlauf der Versuchstage im allgemeinen gut. Der der Ischämie unterzogene linke Hinterlauf blieb für die gesamte Versuchszeit und darüber hinaus gelähmt.
In der beschriebenen Weise wurde die Tourniquet-Ischämie an ebenfalls 6 Kaninchen ausgelöst. Die Tiere überlebten alle die Untersuchungen. Ein Tier

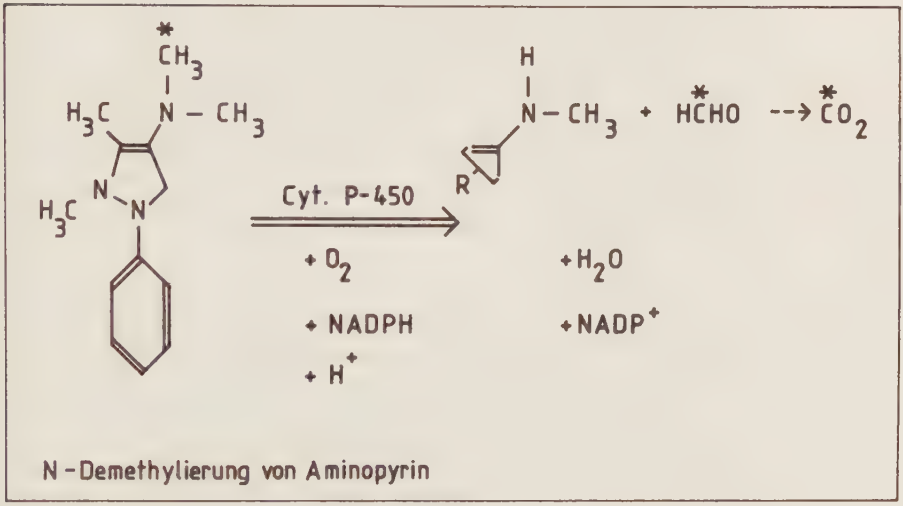
jedoch starb kurz nach Beendigung der Versuche am 4. Tag nach einer Überlebenszeit von ca. 98 Stunden.

3.2. Prinzip und Beurteilung des 14-C-Aminopyrin-Atemtests

Als Prüfsubstanz, die dem Fremdstoffmetabolismus der Leber unterworfen ist, wählten wir für unsere Untersuchung 14-C-Aminopyrin; nach Applikation verteilt es sich gleichmäßig im Gesamtkörperwasser (18). Als Substrat des Cytochrom P-450 wird Aminopyrin vorwiegend durch das mischfunktionelle Oxidasesystem der Lebermikrosomen demethyliert (32, 40,65,95).
Die oxidative Demethylierung geht folgendermaßen vonstatten: Unter Mitwirkung des Coenzyms NADPH wird Aminopyrin durch das Cytochrom P-450 oxidiert, wobei aus dem zweiten Sauerstoffatom und nach Reduktion des NADPH zu NADP ein Molekül Wasser entsteht. Über Formaldehyd, Formiat und Bikarbonat entsteht schließlich Kohlendioxyd und nochmals Wasser. Das Kohlendioxyd erscheint in der Ausatemluft (5,18,40).

Die Demethylierung steht in einem proportionalen Verhältnis zur vorhandenen Menge bzw. Aktivität des Cytochrom P-450 und der NADPH-Reduktase. Die oxidative Demethylierung ist der erste und geschwindigkeitsbegrenzende Schritt bei der Umsetzung des 14-C-Aminopyrins bis hin zur Bildung von $14\text{-}CO_2$ (12,15,35,48,50). Die dem ersten Abbauschritt folgenden Reaktionen verlaufen sehr schnell (12).

Das Schema nach Hempel zeigt die Metabolisierung des 14-C-Aminopyrin übersichtlich:



N-Demethylierung von Aminopyrin

Schema nach Hempel

Daß das in der Ausatemluft erscheinende 14-CO_2 die Leistung des fremdstoffmetabolisierenden Enzymsystems der Leber quantitativ widerspiegelt, zeigten die Berner Arbeitsgruppe um Bircher und Preining (5,10,11,12,30,49,50,62), Caspary et al. (18) sowie Hepner und Vesell (42,43,44) in vielen, teils unterschiedlich aufgebauten bzw. modifizierten, atemgasanalytischen Untersuchungen. Der Schwund der spezifischen Aktivität von 14-CO_2 in der Ausatemluft erwies sich als quantitativ korrelierend und parallel verlaufend zum Schwund von 14-C-Amino-

pyrin aus dem Plasma. Weiterhin erbrachten diese Untersuchungen, daß der sogenannte 14-C-Aminopyrin-Atemtest bei Lebererkrankungen bzw. bei verminderter Leberfunktion sogar empfindlicher reagierte als die Serumbiochemie und die Isotopenuntersuchungen (44), und daß dieser Test ebenso aussagekräftig war wie der Bromsulphthalein- und der Galaktoseeliminationstest (11,12,30,62).
Da sich also der 14-C-Aminopyrin-Atemtest als empfindlicher quantitativer Lebertest für die Funktionsfähigkeit des arzneimittelabbauenden mikrosomalen Enzymsystems erwies, und auch technisch einfach durchzuführen war, benutzten wir ihn für unsere Untersuchungen.

Die Testsubstanz, das 14-C-Aminopyrin (4-Dimethylamin-14-C-aminopyrin), stammte von Amersham Buchler, Radiochemikalien, Weende bei Braunschweig. Es wurde mit nicht markiertem Aminopyrin verdünnt und auf eine spezifische Aktivität von 0,05 uCie pro mg eingestellt. Die Universitäts-Apotheke Tübingen sterilisierte das Präparat durch Filtration.

3.3. Durchführung der Versuche

Die Durchführung der Versuche bestand aus folgenden Teilschritten:

1.) Zuerst wurde die Identität der Versuchstiere festgestellt.
2.) Das Gewicht der Tiere wurde registriert.
3.) Es erfolgte die intravenöse Applikation von 0,5 ml der Aminopyrinlösung pro 1000 g Körpergewicht.
4.) Dann wurde nach 50, 90, 130 und 170

Minuten die Ausatemluft der Tiere, die dazu in einen Exsikkator gesetzt wurden, kontinuierlich mittels Wasserstrahlpumpe durch eine Waschflasche gesaugt.
In der Waschflasche befand sich eine Mischung aus 2 ml Hyamin (Fa. Zinser, Frankfurt) und 2 ml absolutem Alkohol (Fa. Merck, Darmstadt). Als Indikator war Thymolphthalein (Fa. Fenka AG, Buchs/SG/Schweiz) zugesetzt.
Beim Umschlag des Indikators von blau nach farblos enthielt die Lösung 2 mmol CO_2.

5.) Die jeweils erhaltene Probe wurde nun mit Bray'scher Lösung versetzt (14). Darauf erfolgte die Messung der spezifischen Radioaktivität mit einem automatischen Szintillationszähler mit externer Standardisierung (Isocap/300, Liquid Szintillation System Nuclear, Chicago). Der Szintillationszähler war mit einem Rechner (Teletyp 99 TY, Teletyp Cooperation) gekoppelt. Dieser war auf Quench-Korrektur und auf Umrechnung auf dpm bei Messung in wässriger Lösung programmiert und erstellte einen Ausdruck der Ergebnisse.

In dieser Abfolge führten wir unsere Versuche und Messungen bei den 6 Kaninchen der Hämorrhagie-Gruppe vor der Entblutung und 24 Stunden danach durch.
Bei den 6 Tieren der Tourniquet-Gruppe machten wir die Versuche und Messungen vor dem Anlegen der Tourniquet-Ischämie, sowie 24 und 48 Stunden und bei einem Teil 4, beim anderen Teil 5 Tage danach.

3.4. Auswertung und Ergebnisse

Die Szintillationsmessungen der einzelnen Proben ergaben die zu den Meßzeitpunkten gehörigen dpm-Werte.
Durch lineare Regression im halblogarithmischen System (Rechner: Texas-Instruments TI Programmable 59) wurde eine Gerade berechnet, wobei auch die Halbwertszeiten als Maß der in-vivo-Aktivität des Cytochrom P-450-Systems berechnet und dargestellt werden konnten.

$$y = b + mx$$

(wobei gilt: $y = \ln dpm$

$x = t$)

Halbwertszeit: $x_{1/2} = \frac{\ln 2}{m}$

Tabelle 1: Hämorrhagie-Gruppe
(Die Tiere wurden mit H_1 - H_6 gekennzeichnet)

Gleichungen

	vor der Hämorrhagie	24 h nach der Hämorrhagie
H_1:	y=8,22651-0,0036670x r= -0,9507755	y=8,3111-0,003836x r= -0,948786
H_2:	y=7,9465-0,0041096x r= -0,986133	y=7,85445-0,0016437x r= -0,948007
H_3:	y=8,15456-0,0073043x r= -0,9590249	y=8,2155-0,0060974x r= -0,994899
H_4:	y=7,9906-0,0053649x r= -0,999863	y=7,86762-0,0031306x r= -0,953517
H_5:	y=7,14846-0,0041408x r= -0,996826	y=7,43587-0,004895x r= -0,986656
H_6:	y=7,86196-0,005924x r= -0,984931	y=7,95415-0,0078927x r= -0,992134

Mittelwerte von m:

vor der Hämorrhagie	24 h nach der Hämorrhagie
m = -0,0050851	m = -0,004582667

Tabelle 2: Tourniquet-Gruppe
(Die Tiere wurden mit T_1 - T_6 gekennzeichnet)

Gleichungen

	vor Tourniquet	24 h nach Tourniquet
T_1:	y=8,007-0,00365x r= -0,95977	y=8,3929-0,00604x r= -0,99417
T_2:	y=7,9682-0,0037849x r= -0,95419	y=8,3374-0,005203x r= -0,997495
T_3:	y=7,8943-0,004268x r= -0,98577	y=8,3508-0,0061677x r= -0,990375
T_4:	y=8,1697-0,0058594x r= -0,995489	y=8,5906-0,0091446x r= -0,990943
T_5:	y=8,0061-0,0029346x r= -0,997326	y=8,3132-0,0056608x r= -0,994114
T_6:	y=7,7057-0,0038016x r= -0,986680	y=8,40369-0,007477x r= -0,997155

Mittelwerte von m:

vor Tourniquet	24 h nach Tourniquet
m = -0,00404975	m = -0,0066155167

Tabelle 2 (Fortsetzung):

48 h nach
Tourniquet

T_1: y=8,5416-0,006322x
r= -0,98965

T_2: y=8,23906-0,0049367x
r= -0,995756

T_3: y=7,9789-0,0032776x
r= -0,928792

T_4: y=8,31559-0,0061853x
r= -0,994582

T_5: y=8,15717-0,0049222x
r= -0,996663

T_6: y=8,4030-0,0045755x
r= -0,9009675

Mittelwerte von m:

48 h nach
Tourniquet

m = -0,00503655

Tabelle 2 (Fortsetzung):

	4 d nach Tourniquet	5 d nach Tourniquet
T_1:	- - -	y=7,98416-0,00430x r= -0,94498
T_2:	- - -	y=8,2062-0,006775x r= -0,993358
T_3:	y=8,3690-0,0048793x r= -0,965722	- - -
T_4:	y=7,85715-0,0067338x r= -0,968709	- - -
T_5:	- - -	y=8,22980-0,0063234x r= -0,956389
T_6:	- - -	y=8,20274-0,0059796x r= -0,995556

Mittelwerte von m:

4 d nach Tourniquet	5 d nach Tourniquet
m = -0,00580655	m = -0,0058445

Tabelle 3: Hämorrhagie-Gruppe

Halbwertszeiten

vor Hämorrhagie	24 h nach Hämorrhagie
H_1: 189 min	181 min
H_2: 169 min	422 min
H_3: 95 min	114 min
H_4: 129 min	221 min
H_5: 167 min	142 min
H_6: 117 min	88 min

Mittelwerte der Halbwertszeiten:

vor Hämorrhagie	24 h nach Hämorrhagie
144 min	195 min
100 %	135,416 %

Tabelle 4: Tourniquet-Gruppe

Halbwertszeiten

vor Tourniquet	24 h nach Tourniquet
T_1: 190 min	115 min
T_2: 185 min	133 min
T_3: 162 min	112 min
T_4: 118 min	76 min
T_5: 236 min	122 min
T_6: 182 min	93 min

Mittelwerte der Halbwertszeiten:

vor Tourniquet	24 h nach Tourniquet
179 min	109 min ($p > 0,05$)
100 %	60,89 %

Tabelle 4 (Fortsetzung):

48 h nach Tourniquet

T_1: 110 min

T_2: 140 min

T_3: 211 min

T_4: 112 min

T_5: 141 min

T_6: 151 min

Mittelwerte der Halbwertszeiten:

48 h nach Tourniquet

144 min

80,446 %

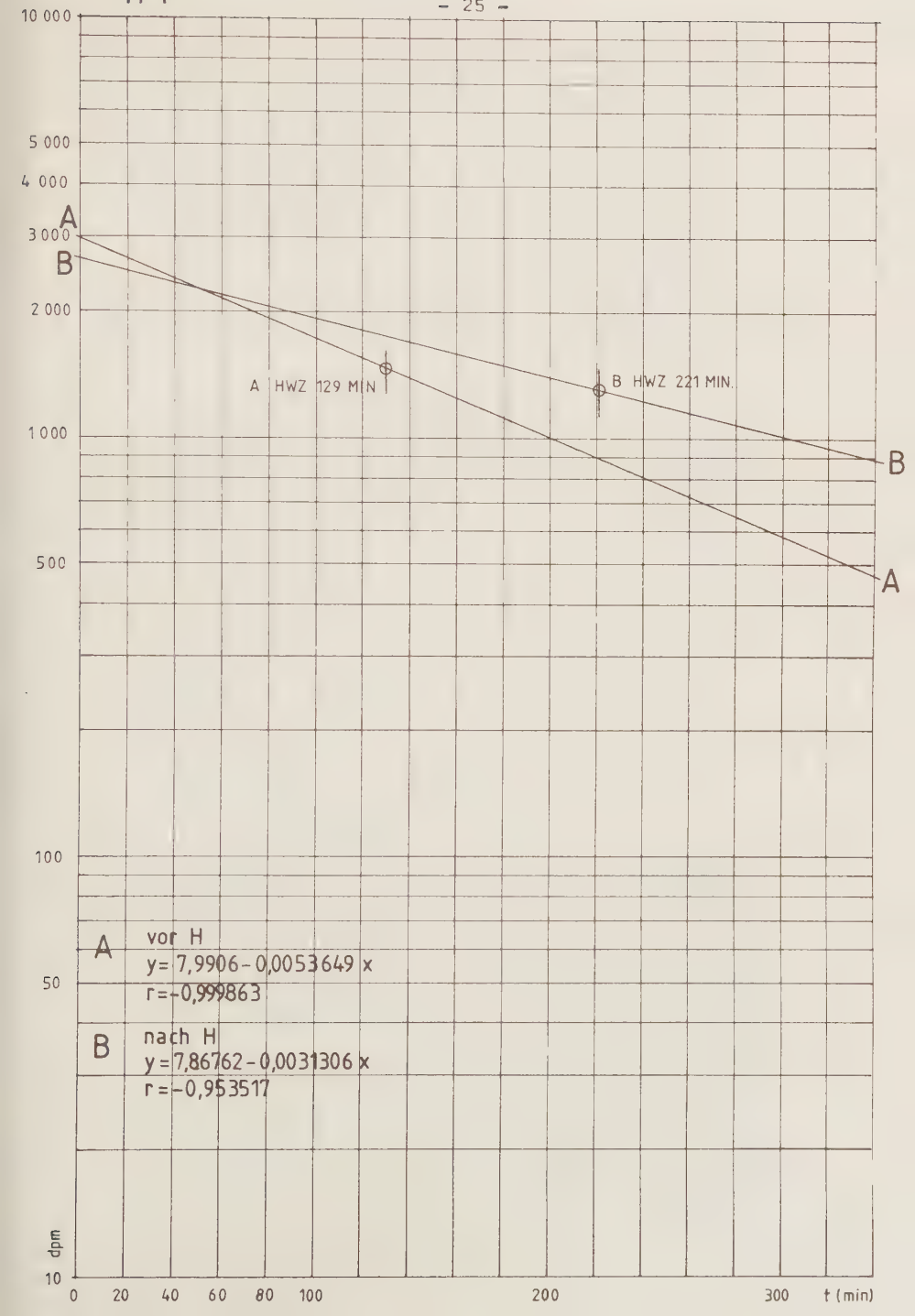
Tabelle 4 (Fortsetzung):

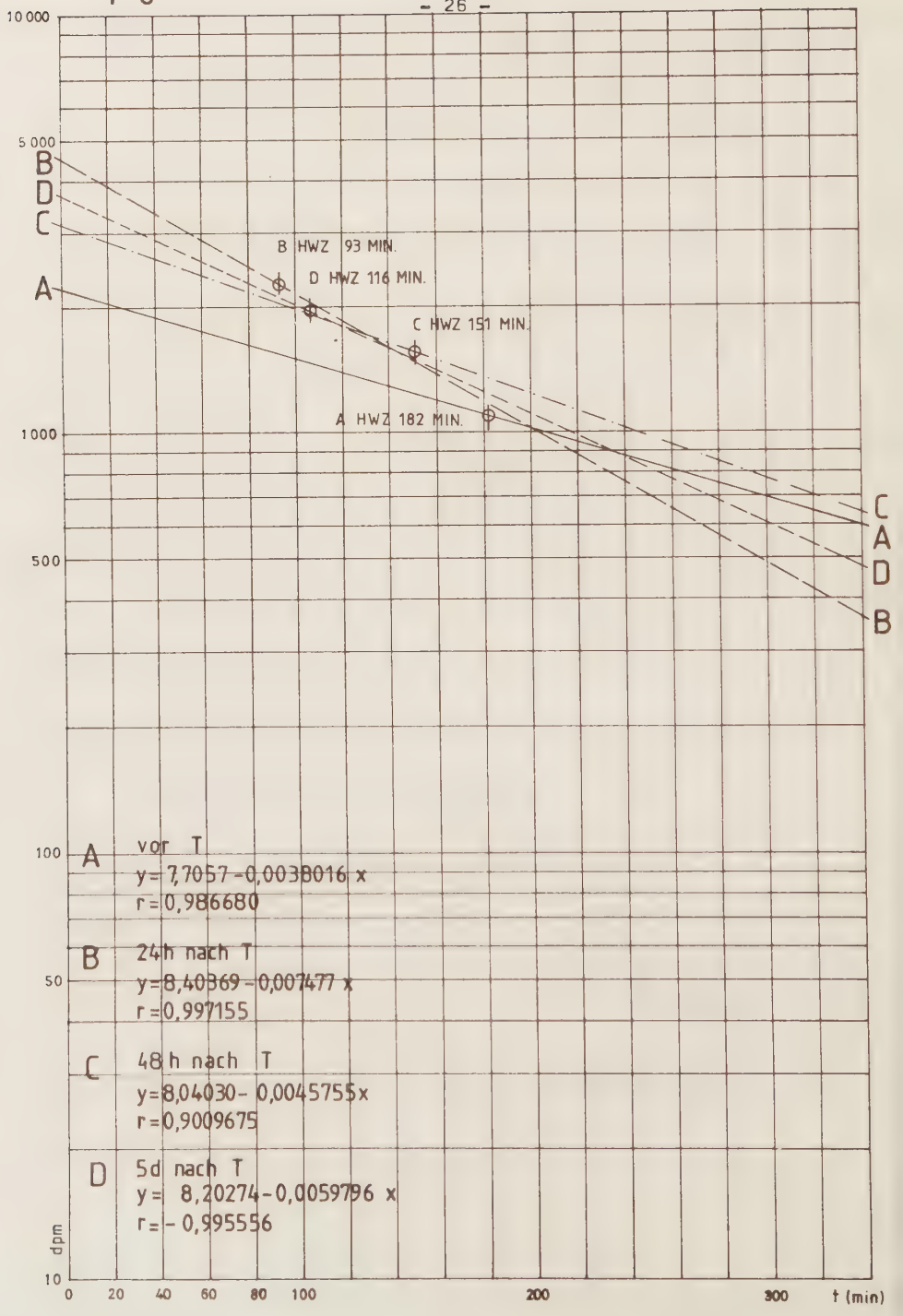
4 d nach Tourniquet	5 d nach Tourniquet
T_1: - - -	161 min
T_2: - - -	133 min
T_3: 142 min	- - -
T_4: 103 min	- - -
T_5: - - -	122 min
T_6: - - -	116 min

Mittelwerte der Halbwertszeiten:

4 d nach Tourniquet	5 d nach Tourniquet
123 min	133 min
68,715 %	74,301 %

H 4


10 000
5 000
4 000
3 000
2 000
1 000
500
100
50
10
dpm
A
B
A HWZ 129 MIN
B HWZ 221 MIN.
B
A
A vor H
y = 7,9906 - 0,0053649 x
r = -0,999863
B nach H
y = 7,86762 - 0,0031306 x
r = -0,953517
0
20
40
60
80
100
200
300
t (min)


10 000
5 000
1 000
500
100
50
10
dpm
B
D
C
A
B HWZ 93 MIN.
D HWZ 116 MIN.
C HWZ 151 MIN.
A HWZ 182 MIN.
C
A
D
B
A vor T
y = 7,7057 - 0,0038016 x
r = 0,986680
B 24h nach T
y = 8,40369 - 0,007477 x
r = 0,997155
C 48h nach T
y = 8,04030 - 0,0045755 x
r = 0,9009675
D 5d nach T
y = 8,20274 - 0,0059796 x
r = - 0,995556
0
20
40
60
80
100
200
300
t (min)

Innerhalb der Hämorrhagie-Gruppe verliefen die Kurven bei einem Teil der Tiere vor dem Schock flacher, beim anderen steiler als nach dem Schock. Der Mittelwert der Kurvensteigungen war allerdings 24 Stunden nach der Hämorrhagie geringfügig erniedrigt. Diese Tendenz konnte aber wegen der zu kleinen Anzahl der Versuchstiere keine statistische Signifikanz erlangen.
Bei den Halbwertszeiten fanden sich analog bei einem Teil der Tiere vor dem Schock längere, beim anderen Teil kürzere Zeiten als nach dem Schockereignis. Der Mittelwert der Halbwertszeiten zeigte ebenfalls nach dem Schock eine gewisse Verlängerung im Vergleich zu demjenigen vor der Hämorrhagie. Eine statistische Signifikanz war auch hier nicht zu errechnen.

Die Kurven der zweiten Tiergruppe, an der die Tourniquet-Ischämie erzeugt wurde, hatten vor dem Schock eindeutig die schwächsten, 24 Stunden nach dem Schock deutlich die stärksten Steigungen; zu den übrigen Zeitpunkten (48 Stunden, 4 bzw. 5 Tage nach dem Schock) fanden sich weniger starke Steigungen, aber immer noch stärkere als vor dem Schock. Für die Kurven mit der stärksten Steigung, also 24 Stunden nach dem Schock, wurde eine statistische Signifikanz von $p = 0{,}002$ berechnet.
Die Halbwertszeiten innerhalb der Tourniquet-Gruppe waren vor dem Schock am längsten, 24 Stunden danach am kürzesten und zu den übrigen Zeitpunkten nach dem Schockereignis deutlich kürzer als davor. Der Mittelwert der Halbwertszeiten unterstreicht diesen Sachverhalt. Die kürzesten Halbwertszeiten, also 24 Stunden nach dem Schock, waren statistisch signifikant ($p = 0{,}03$) gegenüber dem Ausgangswert verkürzt.
(Signifikanz-Berechnungen: Wilcoxon signed rank

test sowie nach Mc Donald und Thompson; Institut für medizinische Biometrie der Universität Tübingen .)

Die 14-CO_2-Elimination in der Ausatemluft war also 24 Stunden nach dem Tourniquet-Schock am stärksten beschleunigt. Nach 48 Stunden und nach 4 bzw. 5 Tagen war im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Schockauslösung ebenfalls eine anhaltende Eliminationsbeschleunigung nachweisbar, allerdings auf niedrigerem Niveau.

4. DISKUSSION

4.1. Hämorrhagischer Schock

Während bei der Tourniquet-Gruppe nach dem Schock eine eindeutig erkennbare Änderung der 14-CO_2-Elimination in der Ausatemluft eintrat, konnte bei der Hämorrhagie-Gruppe lediglich eine gewisse Tendenz zur Verzögerung festgestellt werden.
Daß es zu keiner signifikanten Änderung der 14-CO_2-Elimination nach der experimentellen Hämorrhagie kam, könnte mit dem möglicherweise zu schwach ausgeprägten hämorrhagischen Schock zusammenhängen. Da jedoch die Tiere für unsere Versuchsvorhaben überleben mußten, durfte kein irreversibler Schock (25,51) ausgelöst werden.
Neuhof et al. (57) entzogen ihren Kaninchen bis zu insgesamt 30 ml Blut pro 1000 g Körpergewicht. Danach starben in einem Zeitraum von 26 bis 154 Minuten 84 % der Tiere nach Unterschreiten der von den Autoren festgestellten kritischen Grenze für den geringsten Sauerstoffbedarf.
Die einige Minuten nach Beginn der Entblutung infolge von Blutdrucksenkung einsetzende Hyperventilation beobachteten auch wir an unseren Versuchstieren. Sie waren außerdem deutlich atonisch und in ihren allgemeinen Reaktionen verlangsamt. Wir werteten diese Symptome als klinische Zeichen einer ausgeprägten Schockmanifestation. Unserer Meinung nach weisen sie darauf hin, daß durch die relativ rasche Entblutung von 20 ml Blut pro 1000 g Körpergewicht bei unseren Kaninchen ein genügend tiefer Schockzustand erzeugt wurde, den die Tiere allerdings gemäß unseren Vorbedingungen ohne jegliche therapeutische Maßnahme überlebten.
Für die Durchführung ihrer intravitalmikroskopi-

schen und pathologisch-anatomischen Untersuchungen am Kaninchen entzogen Mittermayer et al. (55) ihren Versuchstieren zur Auslösung und zur Aufrechterhaltung einer "kontrollierten Hypotension" (25) sukzessive 20 - 30 ml Blut pro 1000 g Körpergewicht; das entspricht etwa 40 - 60 % der zirkulierenden Gesamtblutmenge beim Kaninchen. Sie fanden danach die beschriebenen charakteristischen funktionellen Störungen und morphologischen Schäden des hämorrhagischen Schocks bei allen Tieren. Auffällig war aber, daß kein Zusammenhang zwischen der Schwere der funktionellen Störungen sowie der Schwere der morphologischen Veränderungen einerseits und der Überlebenszeit der einzelnen Tiere andererseits bestand. Die Schockschäden wurden also unabhängig von der Überlebenszeit, und teils leichter, teils schwerer, quer durch die gesamte Tiergruppe gefunden, gleichgültig ob die einzelnen Tiere einige Stunden oder einige Tage überlebten und gleichgültig, ob sie nach einigen Stunden oder erst nach 3 - 10 Tagen getötet wurden.
Auch daraus folgerten wir, daß die Versuchstiere unserer Hämorrhagie-Gruppe in etwa gleiche funktionelle und morphologische Schäden durch das Schockereignis davontrugen.

Unsicherer und schwieriger ist die Frage zu beantworten, ob bei den Tieren unserer Hämorrhagie-Gruppe eine schockbedingte Störung bzw. Schädigung des arzneimittelmetabolisierenden Cytochrom-P-450-Systems eingetreten ist oder nicht.
Die Abschwächung der gemittelten Kurvensteigungen und die Verlängerung der mittleren Halbwertszeit der 14-CO_2-Elimination in der Ausatemluft könnten als Zeichen einer Störung des Fremdstoffmetabolismus gedeutet werden. Sie waren jedoch statistisch nicht signifikant, sodaß keine weiteren Schlußfol-

gerungen daraus gezogen werden konnten.
Hartel (37) konnte mittels Mehrdraht-Platinelektroden an der Leberoberfläche von Hunden im hämorrhagischen Schock schon in der frühen Phase der Entblutung anoxische Areale nachweisen. Die Hypoxie verstärkte sich mit der Fortdauer des Schocks, so daß nach 90 Minuten der Sauerstoffdruck im Lebergewebe bis auf Werte unter 10 mm Hg absank.
Mittermayer et al. (55) fanden im hämorrhagischen Schock ebenfalls schon nach 10 Minuten Thrombozytenthromben in verschiedenen Organen, auch in der Leber. Nach etwa 4 Stunden traten dann infolge der Mikrozirkulationsstörung und der damit verbundenen Hypoxie Zellnekrosen auf.
Ferner konnten auch Trump et al. (97) zeigen, daß mit dem Andauern des Schockzustands und der Hypoxie funktionelle und morphologische Veränderungen der Zellen nach relativ gleichförmigem Muster aufeinanderfolgten. Zunächst waren die Hypoxie-Schäden, wie z. B. das intrazelluläre Ödem und die Dilatation des endoplasmatischen Retikulums, noch reversibel. Bei länger andauernder Mangelperfusion und Hypoxie kam es dann zu irreversiblen Membranschäden, zum Erliegen der Energiegewinnung in der Zelle, zu stark gesteigerter Membranpermeabilität und schließlich nach Stunden zur Zellnekrose.
Angesichts dieser schwerwiegenden pathophysiologischen Störungen und der tiefgreifenden morphologischen Schädigungen der zellulären und subzellulären Strukturen der Leber im Schock liegt es nahe, auch eine Störung der Fremdstoffmetabolisierung zu vermuten. Denn das arzneimittelmetabolisierende Cytochrom-P-450-System hat seinen Sitz in den Membranen des endoplasmatischen Retikulums und seine ungestörte Funktion ist an dessen Integrität und an ausreichende Sauerstoffversorgung gebunden (41, 71,73).

Andererseits ist auch bekannt, daß die Leber unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen über Reaktionsmechanismen verfügt, welche durch eine vermehrte Sauerstoffausschöpfung aus dem Portalvenenblut oder zusätzliche arterielle Mehrdurchblutung eine Hypoxie abzuschwächen oder zu verhindern vermögen (80).
Es gehört weiter zum gesicherten Wissen, daß das arzneimittelmetabolisierende Enzymsystem keine konstante Größe ist, sondern sich u. U. auch bei vorgeschädigter Leber (38,78) in seiner Aktivität, z. B. durch Enzyminduktion, an vermehrte Fremdstoffbelastungen bzw. Substratangebote anpassen kann (34,64,68,78,80,84).
Außerdem unterliegt die Leistung und Aktivität des Enzymsystems auch im normalen und gesunden Zustand von Spezies zu Spezies, innerhalb einer Spezies von Individuum zu Individuum, und beim Individuum zudem noch vom männlichen zum weiblichen Geschlecht einer gewissen physiologischen Schwankungsbreite (1,39,64,66,67,73,98).
Schließlich ist die hepatische Fremdstoffclearence von der Substanzeigenschaft des jeweiligen Fremdstoffes, von seiner Plasmaproteinbindungsfähigkeit u.a.m., sowie auch von der Leberdurchblutung abhängig (80).

Bei der Beurteilung der Daten, die wir beim experimentellen hämorrhagischen Schock am Kaninchen fanden und berechneten, muß wegen der zu wenig einheitlichen Ergebnisse und wegen der relativ kleinen Versuchstiergruppe letztlich offen bleiben, ob eine Schädigung am arzneimittelmetabolisierenden Enzymsystem gesetzt wurde oder nicht. Angenommen, es sei keine Schädigung gesetzt worden, so könnten diese uneinheitlichen Befunde als Ausdruck der normalen physiologischen Aktivitäts-

schwankungsbreite des Enzymsystems innerhalb der Spezies Kaninchen verstanden werden. Es wäre dann durchaus zu erwarten, daß bei einer wesentlich größeren Versuchstiergruppe die individuellen Aktivitätsschwankungsbreiten relativiert würden und ein eindeutigeres Ergebnis gefunden werden könnte.

4.2. Tourniquet-Ischämie

Die Ergebnisse, die wir bei der zweiten Tiergruppe fanden und berechneten, waren eindeutig und in gewisser Weise unerwartet.
Bei allen Tieren waren nach der Tourniquet-Ischämie die Kurvensteigungen steiler abfallend als vor dem Schock. Ebenfalls waren die Halbwertszeiten der 14-CO_2-Elimination in der Ausatemluft nach dem Schock deutlich verkürzt. Die Beschleunigung derselben war 24 Stunden nach dem Schock am stärksten ausgeprägt, dafür konnte eine statistische Signifikanz von $p = 0{,}03$ ermittelt werden.
Die nicht erwartete, um fast 40 % gesteigerte Metabolisierung unserer Testsubstanz 14-C-Aminopyrin 24 Stunden nach der Tourniquet-Ischämie mußte ursächlich mit dieser in Zusammenhang stehen. Dies wurde auch dadurch erhärtet, daß 48 Stunden und nach 4 bzw. 5 Tagen die Beschleunigung der 14-CO_2-Elimination anhielt, wenngleich sie zu diesen Zeitpunkten nur noch um 20 - 30 % über dem Ausgangswert lag.
Diese Ergebnisse überraschten deswegen, weil das Tourniquet-Schocksyndrom neben der augenfälligen schweren lokalen Reaktion an der ischämisch geschädigten Extremität, wie starkes Ödem, schwere Muskelschädigung und Lähmung, auch eine ganze Reihe gravierender pathophysiologischer Störungen mit nachfolgenden schweren morphologischen Läsionen im

gesamten Organismus hinterläßt. Wenn man im Tierexperiment die Ödementwicklung mit ihren Folgen nicht, wie bei unseren Untersuchungen geschehen, abmindert, sterben die Tiere meist innerhalb von Stunden oder längstens 1 bis 2 Tagen (86).
Die im Rahmen unserer Fragestellung interessierenden Schäden an der Leber nach einer Tourniquet-Ischämie wurden von Schubert et al. in einer systematischen morphologischen Studie beschrieben (86):
In der frühen Schockphase finden sich zunächst Schwellungen der Kupfferschen Sternzellen; in diesen zeigen sich PAS-positive Granula. In den Sinusoiden treten Thrombozytenaggregate auf und in den Gallenkapillaren ist eingedicktes, rot angefärbtes Sekret erkennbar. Vereinzelt werden auch schon in der Frühphase Einzelnekrosen und Gruppennekrosen der Leberepithelien gefunden. - Nach 6 Stunden treten herdförmige Leberepithelnekrosen mit beginnender granulozytärer Reaktion auf, die vorwiegend um die Läppchenzentren und in den peripheren, d. h. sauerstoffärmeren, Arealen des Rappaport'schen Acinus lokalisiert sind. Zu diesem Zeitpunkt sind die Sternzellen hochgradig geschwollen und einzelne Megakaryozytenemboli sind in den Sinusoiden enthalten. - Nach 24 bzw. 46 Stunden werden ausgedehnte herdförmige, vorwiegend zentroacinäre Leberepithelnekrosen, intrasinusoidale Thrombozytenaggregate und erhebliche Sternzellschwellungen gefunden. Zusammenfassend stellen die Autoren fest, die schwersten pathologisch-anatomischen Veränderungen werden nach dem Tourniquet-Schock an der ischämisch geschädigten Extremität selbst sowie an Lungen und Leber gefunden, während "klassische" Schocknieren nicht beobachtet werden.

Demzufolge ist davon auszugehen, daß auch an unseren Kaninchen mit höchster Wahrscheinlichkeit gleichartige Schädigungen an der Leber und den übrigen Organen durch das Tourniquet-Syndrom gesetzt wurden.
Trotz dieser schweren Leberschädigung war jedoch bei unseren Versuchstieren nach dem Tourniquet-Schock der Fremdstoffmetabolismus des Cytochrom-P-450-Systems nicht nur nicht beeinträchtigt, sondern sogar beschleunigt, und zwar am stärksten 24 Stunden nach dem Schockereignis.
Beim Versuch, dieses überraschende Ergebnis zu deuten, lag es nahe, eine Enzym-Induktion, die im Zusammenhang mit der Schockauslösung stehen müßte, anzunehmen.
Aminopyrin stellt unseres Wissens jedoch keine typische Substanz für eine Enzym-Induktion dar.
Außerdem waren am 2. und 4. bzw. 5. Versuchstag nach der Ischämie, an denen jeweils auch Aminopyrin appliziert wurde, die Halbwertszeiten der $14\text{-}CO_2$-Elimination in der Ausatemluft wieder leicht rückläufig, jedoch noch 20 - 30 % gegenüber dem Ausgangswert erhöht.
Daraus war zu folgern, daß durch die einmalige intravenöse Applikation des Narkotikums Nembutal^{R} (Pentobarbital-Natrium) vor der Extremitätenabschnürung eine Enzym-Induktion ausgelöst wurde.
Barbiturate gehören, wie allgemein bekannt, zu den "klassischen" Substanzen, die eine Enzym-Induktion in Gang setzen (34,35,64,68,71,74,75,102).
Remmer und Merker (75) beobachteten beim Kaninchen nach einmaliger Verabreichung von Phenobarbital schon nach 8 - 10 Stunden eine Aktivitätssteigerung der oxydierenden Enzyme. Diese erreichten nach 2 Tagen ihr Maximum, um dann nach 3 - 5 Tagen zur Norm zurückzugehen. Vergleichbare Effekte wurden auch mit Pentobarbital, welches wir als Narko-

tikum bei unseren Kaninchen benutzten, erzielt (64).
Da aber bei unseren Versuchstieren die Beschleunigung der 14-CO_2-Elimination über den 4. bzw. 5. Tag hinaus fortdauerte, mußte zusätzlich noch eine andere Art der Enzym-Induktion stattgefunden haben. Denn nur ein weiterer Mechanismus der Enzym-Vermehrung kann die fortdauernde Beschleunigung der 14-CO_2-Elimination erklären.
Greim (34) stellte fest, daß sich der Cytochrom-P-450-Gehalt der Leber bei mit Phenobarbital behandelten Ratten und bei gleichzeitigem Hungern der Tiere innerhalb von 48 Stunden vervierfachte, während er bei normal ernährten Ratten unter Phenobarbitalbehandlung innerhalb des gleichen Zeitraumes "nur" auf das Doppelte zunahm. In einer späteren Arbeit zeigte Greim (35) ferner, daß bei Phenobarbitalbehandlung und gleichzeitigem Hungerzustand auch eine Abbau-Hemmung der zuvor induzierten Enzyme hinzukam, insbesondere dann, wenn der Adaptationsprozeß schnell in Gang gesetzt werden mußte.
Eine Enzym-Induktion durch Pentobarbital, verbunden mit einer Steigerung derselben durch Hungern und einer eventuell hinzukommenden Abbauhemmung, lag also mit hoher Wahrscheinlichkeit bei unserer Tourniquet-Gruppe vor und verursachte die anhaltende Beschleunigung der 14-CO_2-Elimination. Denn es ist anzunehmen, daß die Tiere an den unmittelbar auf den Schock folgenden Tagen keine Nahrung aufnahmen, bis sie sich wieder von den Folgen des Tourniquet-Syndroms erholt hatten. In Übereinstimmung mit der Literatur lassen somit sich unsere Ergebnisse zwanglos und logisch erklären.
Es konnte also eindeutig und statistisch signifikant gezeigt werden, daß die Metabolisierung unserer Testsubstanz 14-C-Aminopyrin über das Cyto-

chrom-P-450-System durch das Tourniquet-Syndrom nicht beeinträchtigt oder geschädigt wurde. Trotz der Läsionen an Leber und anderen Organen wurden biologische Schutz- und Anpassungsmechanismen zur raschen Entgiftung des Organismus (34,35,64,66) aktiviert.

4.3. Vergleich beider Schockexperimente

Beim Vergleich der Ergebnisse beider experimenteller Schockmodelle zeigen sich in Wirklichkeit nur scheinbare Unterschiede.
Die uneinheitlichen Ergebnisse des hämorrhagischen Schocks deuteten wir als Ausdruck der physiologischen Aktivitätsschwankungsbreite des fremdstoffmetabolisierenden Enzymsystems innerhalb der Spezies Kaninchen. Dies besagt soviel, daß durch den hämorrhagischen Schock die mikrosomale Demethylierungsaktivität nicht beeinflußt wurde.
Für die uns zunächst überraschenden Ergebnisse der Tourniquet-Gruppe konnten wir aus der Literatur bekannte Mechanismen der Enzym-Induktion bzw. der Enzymaktivitätssteigerung verantwortlich machen. Dies bedeutet, daß durch das Tourniquet-Syndrom die lebenswichtige fremdstoffmetabolisierende Funktion des endoplasmatischen Retikulums in der Leber ebenfalls ungestört und ungeschädigt blieb. Die Ergebnisse beider Schockmodelle weisen also in die gleiche Richtung: Trotz der Läsionen in der Leber und im gesamten Organismus blieb die Clearancefunktion der subzellulären hepatischen Strukturen voll erhalten.

4.4. Klinische Relevanz

Wenn man unsere Untersuchungsergebnisse auf klinisch relevante Fragestellungen hin auswerten möchte, muß man sich der Problematik der Übertragbarkeit von im Tierversuch gewonnenen Erkenntnissen auf den Menschen bewußt sein (67,98).
Nach Remmer (66) oxidieren normalerweise Kaninchen bestimmte Pharmaka schneller als der Mensch. Aminopyrin wird beim Kaninchen und Menschen jedoch auf die gleiche Weise abgebaut (15,48). Der erste Schritt, die oxidative Demethylierung, welche die Abbau-Geschwindigkeit bestimmt (15,40,48,50), ist somit identisch. Insofern dürfte es möglich sein, von unseren experimentellen Schockmodellen auf klinische Schockzustände zu schließen.
Die Tatsache, daß das arzneimittelmetabolisierende Cytochrom-P-450-System bei unseren Schockexperimenten unversehrt und voll funktionstüchtig blieb, stellt für den therapierenden Arzt eine gewisse Beruhigung und Sicherheit bei der Schockbekämpfung dar. Er kann so ohne Bedenken hinsichtlich der Metabolisierung von Cytochrom-P-450-abhängigen Pharmaka das primäre Ziel, die möglichst rasche Beseitigung des Schockzustandes, zu erreichen suchen. Denn der Schock sollte keinesfalls die kritische 10-Stunden-Grenze überschreiten (92) oder in ein refraktäres Stadium eintreten, in welchem er therapeutisch nicht mehr zu bewältigen wäre.

5. ZUSAMMENFASSUNG

An 2 Kaninchengruppen, bestehend aus je 6 Tieren, wurde im experimentellen Schock die oxidative N-Demethylierung von 14-C-Aminopyrin unter Anwendung des 14-C-Aminopyrin-Atemtests untersucht. Die eine Tiergruppe wurde dem hämorrhagischen Schock unterworfen, bei der anderen wurde eine Tourniquet-Ischämie am linken Hinterlauf erzeugt.
Die Untersuchungen wurden bei der Hämorrhagie-Gruppe vor der Entblutung und 24 Stunden danach durchgeführt. Bei der Tourniquet-Gruppe wurden sie vor der Tourniquet-Ischämie, sowie 24 und 48 Stunden danach vorgenommen, außerdem wurden sie bei einem Teil der Tiere nach 4, beim anderen Teil nach 5 Tagen wiederholt.

Bei der Hämorrhagie-Gruppe konnte für die 14-CO_2-Elimination in der Ausatemluft eine gewisse Verzögerung der mittleren Halbwertszeit festgestellt werden. Dennoch wurde keine gleichsinnige Änderung der Kurvensteigungen bzw. der Halbwertszeiten vor oder nach dem Schock gefunden. Dieses uneinheitliche Ergebnis wurde als Ausdruck der physiologischen Aktivitätsschwankungsbreite des arzneimittelmetabolisierenden Enzymsystems bei der Spezies Kaninchen gedeutet. Weiter wurde gefolgert, daß demnach das Cytochrom-P-450-System durch den experimentellen hämorrhagischen Schock in seiner Funktion nicht beeinträchtigt wurde.
Bei der Tourniquet-Gruppe wurden nach dem Schock deutlich steiler abfallende Kurven und deutlich kürzere Halbwertszeiten für die 14-CO_2-Elimination in der Ausatemluft gefunden. 24 Stunden nach dem Schockereignis war die Halbwertszeit um fast 40 % ($p = 0{,}03$) verkürzt. Diese Ergebnisse wurden da-

hingehend gedeutet, daß durch das für die Narkose verwendete Barbiturat sowie durch den Hungerzustand der Tiere eine Enzyminduktion und möglicherweise auch eine Abbauhemmung der induzierten Enzyme bewirkt wurde. Daraus war wiederum zu schliessen, daß die N-Demethylierung des mikrosomalen Cytochrom-P-450-Systems durch das experimentelle Tourniquet-Syndrom nicht nur nicht geschädigt wurde, sondern daß es sogar zur biologischen Adaptation nach dem Schock in der Lage war.
Für die Klinik können die Ergebnisse dieser experimentellen Studie bedeuten, daß bei der Therapie von Schockzuständen Arzneimittel ohne Bedenken in Bezug auf ihre Cytochrom-P-450-abhängige Metabolisierung eingesetzt werden dürfen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Ackermann, E.: Die Demethylierung von Aminophenazon und Codein in der Leber des Menschen. Eine Untersuchung über den mikrosomalen Elektronentransport. Biochem. Pharmac. 19, 1955-1973(1970)

2. Ackermann, E. und I. Heinrich: Die Aktivität der N- und O-Demethylase in der Leber des Menschen. Biochem. Pharmac. 19, 327-342(1970)

3. Allgöwer, M.: Schock
Ther. Umschau 36, 21-33(1979)

4. Altmann, H.-W.: Durchblutungsstörungen des Lebergewebes. Formen und Folgen in morphologischer Sicht. Z. f. Gastroenterologie 13, 77-103(1975)

5. Audétat, V., R. Preisig und J. Bircher Der Aminopyrin-Atemtest unter akuter Äthanoleinwirkung. Schweiz. med. Wschr. 107 (Nr. 7) 231-235(1977)

6. Axelrod, J.: The enzymatic desamination of amphetamines. J. Biol. Chem. 214, 753-763(1955)

7. Bartels, O., O. Junge und G. Topf: Medikamentöse Schock-Therapie. Fortschr. Med. 96, (Nr. 12) 653-660(1978)

8. Beneke, G.: Veränderungen der Leber im Schock. In: Leber und Pankreasschäden durch Schock und

Narkose. Hrsg.: Horatz, K., Thieme Verlag, Stuttgart 1970

9. Benfer, J., H. Struck, H.W. Bayer und W. Schink: Blutgasanalytische und enzymatische Befunde bei Tourniquet-Ischämie. Handchirurgie 5, 51-55(1973)

10. Bircher, J., I. Gikalov, R. Platzer, A. Küpfer and R. Preisig: Breath analysis of hepatic microsomalfunction in man. Gastroenterology 69 A-9/809 (1975)

11. Bircher, J., A. Küpfer, I. Gikalov and R. Preisig: Aminopyrine demethylation by breath analysis in cirrhosis. Clin. Pharmacol. Ther. 20 (4), 484-492(1976)

12. Bircher, J., R. Platzer, I. Gikalov, A. Küpfer and R. Preisig: Aminopyrine breath test for evaluation of liver function. How to analyse the 14-CO_2 data. In: Radioaktive Isotopen in Klinik und Forschung, Hrsg.: Hofer, R. (Gasteiner Int. Symposium) Verlag H. Egermann 1976 12, 347-356 (1976)

13. Branemark, P.-J.: Pathophysiologie der Mikrozirkulation im Schock und ihre Beziehung zu metabolischen Veränderungen. In: Schock - Stoffwechselveränderungen und Therapie, Hrsg.: Zimmermann, W.E. und I. Staib, F.K. Schattauer Verlag Stuttgart, New York 1970

14. Bray, G.A.: A simple efficient liquid scintilation for counting aqueous solutions in a liquid scintilation counter. Analyt. Biochem. 1, 279-285 (1960)

15. Brodie, B.B. and J. Axelrod: The fate of aminopyrine in man and methods for the estimation of aminopyrine and its metabolites in biological material. J. Pharm. Exp. Ther. 99, 171-184(1950)

16. Brodie, B.B., J.R. Gillette and B.N. La Du: Enzymatic metabolism of drugs and other foreign compounds. Ann. Rev. Biochem. 27, 427-454(1958)

17. Brückner, U.B. und J. Schnier: Beeinflussung der portischämischen Veränderungen in der Hinterextremität im Tierversuch. In: Neue Aspekte der Trasylol Therapie 7, Hrsg.: Breddin, K., J. Eisenbach, G. L. Haberland und G. Schnells, F.K. Schattauer Verlag Stuttgart, New York 1975

18. Caspary, W.F., J. Schäfer, G. Brunner, G. Schmidt und W. Creuzfeldt: 14-C-Aminopyrin-(Pryramidon^{R})-Atemtest - neuer quantitativer Leberfunktionstest. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. (82. Kongreß Wiesbaden 1976), p. 286-289, Hrsg.: Schlege, B., Bergmann-Verlag München 1976

19. Champion, H.R., R.T. Jones, B.F. Trump, A clinopathologic study of hepatic dysfunction following shock. Surg. Gynecol.

R. Decker, St. Wilson, M. Miginski and W. Gill: Obstet. 142 (5), 657-663 (1976)

20. Dietzmann, R.H., G.J. Motsay und R.C. Lillehei: Die Anwendung von Arzneimitteln bei der Schock-Behandlung. Internist 12, 103-107 (1971)

21. Eigler, F.W.: Das Tourniquet-Syndrom - Pathophysiologie und Klinik. In: Neue Aspekte der Trasylol Therapie 7, Hrsg.: Breddin, K., J. Eisenbach, G.L. Haberland und G. Schnells, F.K. Schattauer Verlag Stuttgart, New York 1975

22. Erdmann, W.: Pathophysiologie der zellulären Sauerstoffversorgung im Schock. In: Der Schock und seine Behandlung. Hrsg.: Frey, R. und K. Stossek, Gustav Fischer Verlag Stuttgart, New York 1982

23. Estabrook, R.W., A. Hildebrandt, H. Remmer, J.B. Schenkman, O. Rosenthal and D.Y. Cooper: The role of cytochrome P-450 in microsomal mixed function oxidation reactions. In: Biochemie des Sauerstoffs. Hrsg.: Hess, B. und H. Staudinger, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1968

24. Fischer, H.: Zur Pathophysiologie des Schocks. Akt. Traumatol. 10, 41-44(1980)

25. Flenker, H. Reversibler und irrever-

und E. Greupner: sibler hämorrhagischer Schock bei der Ratte. Methode und Ergebnisse eines standartisierten Modells. Beitr. Path. 153, 339-352 (1974)

26. Flenker, H. und H. Liehr: Schockmanifestationen in Magen, Darm, Pankreas und Leber, Klinik und Pathologie. Verh. Dtsch. Ges. Path. 62, 127-146(1978)

27. Frey, R. und K. Stosseck (Hrsg.): Der Schock und seine Behandlung. Gustav Fischer Verlag Stuttgart, New York 1982

28. Gersmeyer, E.F.: Pathophysiologie des Schocks. Z. Allg. Med. 55 (18), 1051-1060(1979)

29. Gersmeyer, E.F. und W.W. Huep: Allgemeine Pathophysiologie des Schocks. In: Der Schock und seine Behandlung. Hrsg.: Frey, R. und K. Stosseck, Gustav Fischer Verlag Stuttgart, New York 1982

30. Gikalov, I., A. Küpfer and R. Preisig: Evaluation of liver function in man by breath analysis. Experientia 31, 728(1975)

31. Gillette, J.R.: Metabolism of drugs and other foreign compounds by enzymatic mechanisms. Fortschritte der Arzneimittelforschung (Progress in drug research). Hrsg.: Jucker, E. 6, 11-25(1963) Birkhäuser-Verlag Basel, Stuttgart 1963

32. Goldstein, A., W.L. Arono and S.M. Kalman: Chemical pathways of drug metabolism. In: Principles of drug action, Harper Int. Edition New York 1969

33. Gram, T.E., J.T. Wilson and J.R. Fouts: Some characteristics of hepatic microsomal systems which metabolize aminopyrine in the rat and rabbit. J. Pharm. exp. Ther. 159, 172-181(1968)

34. Greim, H.: Synthesesteigerung und Abbauhemmung bei der Vermehrung der mikrosomalen Cytochrome P-450 und b-5 durch Phenobarbital. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 266, 261-275 (1970)

35. Greim, H.: Adaptation der Biotransformation (Biochemie der Induktion). In: Drugs and the liver (Arzneimittel und Leber), Hrsg.: Gerok, W. und K. Sickinger, F.K. Schattauer Verlag Stuttgart, New York 1975

36. Hardaway III, R.M.: Prediction of survival or death of patients in a state of severe shock. Surg. Gynecol. Obstet. 152 (2), 200-206(1981)

37. Hartel, W.: Veränderungen des Gewebesauerstoffdruckes im hämorrhagischen Schock und nach Volumenersatz. Fortschr. Med.

90, 112-115(1972)

38. Held, H. und H.F. von Oldershausen: Zur Pharmakokinetik von Meprobamat bei chronischen Hepathopathien und Arzneimittelsucht. Klin. Wschr. 47, 78-80(1969)

39. Held, H., H.F. von Oldershausen und H. Remmer: Der Abbau von Pentobarbital bei Leberschäden. Klin. Wschr. 48, 565-567 (1970)

40. Hempel, V.: Der Fremdstoffabbau in der Leber unter Narkose. Pharmakologische und toxikologische Aspekte. Anästh. Inform. 18, 24-29(1977)

41. Heni, N. und H. Remmer: Die Wirkung von Tetrachlorkohlenstoff auf endoplasmatische Enzyme der Rattenleber. Arch. Toxikol. 28, 1-11 (1971)

42. Hepner, G.W. and E.S. Vesell: Assessment of aminopyrine metabolism in man by breath analysis after oral administration of 14-C-aminopyrine. N. Engl. J. Med. 291, 1384-1388(1974)

43. Hepner, G.W. and E.S. Vesell: Quantitative assessment of hepatic function by breath analysis after oral administration of 14-C-aminopyrine. Ann. Int. Med. 83, 632-638 (1975)

44. Hepner, G.W. and L.M. Demers: Aminopyrine metabolism and serum bile acids in patients with liver disease. In: The

liver. Quantitative aspects of structure and function, Edit.: Preisig, R., J. Bircher and G. Paumgartner, Editio Cantor Aulendorf 1976

45. Herz, R., I. Blues, H.R. Koelz, U.P. Haemmerli und A.L. Blum: Hemmung der hepatischen Demethylierung durch orale Antikonzeptiva: Analyse mittels Atemtest. Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. (82. Kongreß Wiesbaden 1976, p 290-293) Hrsg.: Schlegel, B., Bergmann-Verlag München 1976

46. Kaufmann, F., P. Brücke, H. Vagacs und H. Spängler: Histochemische Veränderungen der menschlichen Leber im traumatischen Schock. Acta histochem. 29, 363-375(1968)

47. Klose, R.: Die Pathophysiologie der Endstrombahn und ihre Bedeutung im Schockgeschehen. In: Schock- und Mikrozirkulation (4. Bielefelder anästhesiologisches Colloquium zu Fragen der Intensiv-Medizin), Hrsg.: Menzel, H., (Druck Fa. Bayer AG, Leverkusen) Bielefeld 1974

48. La Du, B.N., L. Gaudette, N. Trousof and B.B. Brodie: Enzymatic dealkylation of aminopyrine (Pyramidon^{R}) and other alkylamines. J. Biol. Chem. 214, 741-752(1955)

49. Lauterburg, B. and J. Bircher: Hepatic microsomal drug metabolizing capacity in vivo by breath analysis. Gastroenterology 65, 556(1973)

50. Lauterburg, B.H. and J. Bircher: Expiratory measurement of maximal aminopyrine demethylation in vivo: Effect of phenobarbital, partial hepatectomie, portocaval shunt and bile duct ligation in the rat. J. Pharmacol. Exp. Ther. 196, 501-509 (1976)

51. Lillehei, R.C., J.K. Longerbeam, J.H. Bloch and W.G. Manax: The nature of irreversible shock. Experimental and clinical observations. Ann. Surg. 160 (Nr. 4), 682-710 (1964)

52. Lu, A.Y.H., W. Strobel and M.J. Coon: Properties of a solubilized form of the cytochrome P-450-containing mixed-function oxidase of liver microsomes. Mol. Pharmac. 6, 213-220(1970)

53. Meßmer, K.: Die Bedeutung des Intestinums beim Schock. Anaesthesist 17 (12), 386-391(1968)

54. Meßmer, K.: Pathophysiologische Aspekte und Probleme des Schocks. Triangel 13 (3), 85-89(1975)

55. Mittermayer, C., B. Pfrieme und G. Schönbach: Intravitale und pathologisch-anatomische Beobachtungen beim Entblutungsschock des Kaninchens. Beitr. Pathol. 141, 155-173(1970)

56. Neubert, D. und D. Maibauer: Vergleichende Untersuchungen der oxydativen Leistungen von Mitochondrien und Mikrosomen bei experimenteller

Leberschädigung. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 235, 291-300 (1959)

57. Neuhof, H. und H.G. Lasch: Pathomechanismen der Mikrozirkulation im Schock. Med. Welt 23, 1057-1061(1972)

58. Neuhof, H., H. Wolf, R. Rohtermundt, E. Glaser und H.G. Lasch: Sauerstoffaufnahme des Organismus im hämorrhagischen Schock. Z. f. Kardiologie 62, Heft 7, 663-683(1973)

59. Nikulin, A., G. Hegewald, E. Gmaz-Nikulin, P. Plamenac und G. Bärenwald: Ultrastrukturelle Veränderungen der Leberzellen beim experimentellen Histaminschock. Zbl. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 124, 99-107 (1980)

60. Omura, T., R. Sato, D.Y. Cooper, O. Rosenthal and R.W. Estabrook: Function of cytochrom P-450 of microsomes. Fed. Proc. 24, 1181-1189(1965)

61. Ostermeyer, J.: Zur Problematik des Schocksyndroms. Mat. Med. Nordm. 25 (7-8), 187-197(1973)

62. Preisig, R., A. Küpfer, I. Gikalov and J. Bircher: Breath analysis of hepatic microsomal function in man. In: The liver. Quantitative aspects of structure and function, Edit.: Preisig, R., J. Bircher and G. Paumgartner, Editio Cantor Aulendorf 1976

63. Remmele, W. und H. Loeper: Zur pathologischen Anatomie des Kreislaufschocks beim Menschen. IV. Pathomorphologie der Schockleber. Klin. Wschr. 51, 10-24(1973)

64. Remmer, H.: Der beschleunigte Abbau von Pharmaka in den Lebermikrosomen unter dem Einfluß von Luminal. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 235, 279-290(1959)

65. Remmer, H.: Hydrolyse und Oxidation von Pharmaka in verschiedenen Fraktionen der Lebermikrosomen. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 238, 36-37(1960)

66. Remmer, H.: Entgiftung von Pharmaka. Dtsch. med. Wschr. 91, 289-296(1966a)

67. Remmer, H.: Elimination von Arzneimitteln durch enzymatischen Abbau in der Leber. Internist 7, 413-418(1966b)

68. Remmer, H.: Die Induktion arzneimittelabbauender Enzyme im endoplasmatischen Retikulum der Leberzelle durch Pharmaka. Dtsch. med. Wschr. 92, 2007 (1967)

69. Remmer, H.: The role of the liver in drug metabolism. Am. J. Med. 49, 617-629(1970)

70. Remmer, H.: Der Einfluß des Stoffwechsels

von Arzneimitteln auf ihre Wirkungsstärke und Wirkungsdauer. Arzneim. Forschung (Drug Res.) 22 (Nr. 2), 292-296(1972a)

71. Remmer, H.: Induction of drug metabolizing enzyme system in the liver. Europ. J. clin. Pharmacol. 5, 116-136(1972b)

72. Remmer, H. and K.W. Bock: The role of the liver in drug metabolism. In: The liver and its diseases, Hrsg.: Schaffner, F., S. Sherlock and C.M. Leevy, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1974

73. Remmer, H., R.W. Estabrook, J.B. Schenkman and H. Greim: Reaction of drugs with microsomal liver hydroxylase: its influence in drug action. Arch. Pharmacol. Exp. Path. 259, 98-116(1968)

74. Remmer, H., H. Greim, J.B. Schenkman and R.W. Estabrook: Methods for the elevation of hepatic microsomal mixed function oxidase levels and cytochrome P-450. In: Methods in enzymology X, Hrsg.: Estabrook, R.W. and .. Pullman, Academic Press New York, London 1967

75. Remmer, H. und H.J. Merker: Enzyminduktion und Vermehrung des endoplasmatischen Retikulums in der Leberzelle während der Behandlung mit Phenobarbital (Luminal). Klin. Wschr. 41, 276-283(1963)

76. Remmer, H. and H.J. Merker: Effect of drugs on the formation of smooth endoplasmatic reticulum and drug-metabolizing enzymes. Ann. N.Y. Acad. Sci. 123, 79 (1965)

77. Remmer, H., J. Schenkman and R.W. Estabrook: Drug interaction with hepatic microsomal cytochrome. Mol. Pharmac. 2, 187-190 (1966)

78. Richter, E., J. Zilly, D. Brachtel und H. Gallenkamp: Arzneimittelmetabolismus bei Lebererkrankungen. Anästh. Inform. 18, 20-23(1977)

79. Rietbrock, I.: Biotransformation von Inhalationsanaesthetika und ihre Bedeutung für klinische Nebenwirkungen. Anaesthesist 24, 381-391(1975)

80. Rietbrock, I.: Verteilung und Elimination von Narkotika bei Patienten mit Lebererkrankungen unter Narkose und Operationsstreß sowie unter Intensivtherapie. Anaesthesist 29, 397-406 (1980)

81. Rotter, W.: Das morphologische Substrat des Schocks. Med. Welt. 22 (29/30), 1175-1180(1971)

82. Russo, M.A., A. Conforti, A. Bellavia and F. Grassetti: Subcellular reactions to injury. I. Ultrastructural and biochemical investigations on the hepatic cellular demage produced by

haemorrhagic shock in dogs. J. Pathol. 121, 107-113(1977)

83. Schenkman, J.B., H. Remmer and R.W. Estabrook: Spectral studies of drug interaction with hepatic microsomal cytochrome. Mol. Pharmac. 3, 113-123(1967)

84. Schmid, R.: Die Biotransformation in der Leber. In: Aktuelle Hepatologie. Hrsg.: Kühn, H.A., N. G. Markoff und M.S. Meier, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1973

85. Schoene, B., R.A. Fleischmann, H. Remmer and H.F.v.Oldershausen: Determination of drug metabolizing enzymes in needle biopsies of human liver. Europ. J. clin. Pharmacol. 4, 65-73(1972)

86. Schubert, G.E., J. Durst und H. Rahmer: Morphologische Befunde im Tourniquet-Schock. Res. exp. Med. 169, 155-167(1976)

87. Schumer, W. and R. Sperling: Schock and its effect on the cell. J. Amer. med. Ass. 205, 215-219(1968)

88. Smith, L.L. and F.D. Moore: Refractory hypotension in man: is this irreversible shock? N. Engl. J. Med. 267, 733(1962)

89. Smith, L.L. and U.P. Veragut: The liver and shock. Progr. Surg. 4, 55-107(1964)

90. Stock, W., H. Welter, G. Hermann, Tierexperimentelle Untersuchungen zur Pathophysiologie des postischämischen Extre-

K. Lauterjung, E. Geppert, W. Schnizer und W. Isselhard: mitätenödems. In: Neue Aspekte der Trasylol Therapie 7, Hrsg.: Breddin, K., J. Eisenbach, G.L. Haberland und G. Schnells, F.K. Schattauer Verlag Stuttgart, New York 1975

91. Stoner, H.B.: Critical analysis of traumatic shock models. Fed. Proc. 20, 38-50(1961)

92. Sugimoto, T., M. Ogawa, S. Shimazaki, C. Fujii und I. Tahara: Klinische Untersuchung über die Schockorgane in Beziehung zur Schockdauer. Anaesthesist 25, 51-55(1976)

93. Sunder-Plassmann, L. und K. Meßmer: Funktionelle Veränderungen der Mikrozirkulation im Schock. In: Mikrozirkulation, Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie 5. Hrsg.: Ahnefeld, F.W., C. Burri, W. Dick und M. Halmágyi, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1974

94. Takács, L., K. Kállay and J. Skolnik: Effect of tourniquet shock and acute hemorrhage on the circulation of various organs in the rat. Circ. Res. 10, 753-757(1962)

95. Takahashi, S., A. Shigematsu and T. Furukawa: Interaction of volatile anesthetics with rat hepatic microsomal cytochrom P-450. Anesthesiology 41, 375-379 (1974)

96. Trump, B.F., J.M. Valigorski, R.T. Jonas, W.J. Merkner, J.H. Garcia and R.A. Cowley: The application of electron microskopy and cellular biochemistry to the autopsy. Observations on cellular changes in human shock. Hum. Pathol. 6, 499-516(1975)

97. Trump, B.F., I.K. Berezesky, Y. Collan, M.W. Kahng and W.J. Mergner: Recent studies on the pathophysiology of ischemic cell injury. Beitr. Path. 158, 363-388(1976)

98. Uehleke, H.: Stoffwechsel und Wirkung von Arzneimitteln. Med. Welt 50, 2771-2784(1965)

99. Van der Meer, C., P.W. Valkenburg, A.T. Ariens and R.M.J. van Benthem: Cause of death in tourniquet shock in rats. Amer. J. Physiol. 210, 513-525(1966)

100. Veragut, U.P., W. Siegenthaler und U.F. Gruber: Schock
In: Klinische Pathophysiologie, Hrsg.: Siegenthaler, W., Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1982

101. Wanke, M. und G. Schumann: Patho-anatomisches Bild des Schocks und seiner verschiedenen Formen. Chirurg 45, 97-102(1974)

102. Wenzel, M., G. Köster und J. Hönicke: Einfacher in-vivo Nachweis barbituratinduzierter Hydroxylasen mit Hilfe von tritium-markierten Steroiden als Indikatoren. Z. klin. Chem. u. Klin. Biochem. 8, 231-234 (1970)

Herrn Prof. Dr. V. Hempel danke ich für die Überlassung des Themas, für seine großzügige Unterstützung bei der Durchführung der Versuche und seine stets freundliche Beratung bei der Abfassung der Arbeit.
Herrn Dr. J. Mau vom Institut für medizinische Biometrie danke ich für die statistischen Berechnungen.

Lebenslauf

Am 2. April 1942 wurde ich, Reinhold Ams, als Sohn des Optikers Eugen Ams und seiner Ehefrau Hilda Ams, geb. Kasper, in Pforzheim geboren.
Von Herbst 1948 bis Ostern 1956 besuchte ich die Volksschule meines Heimatortes Bilfingen bei Pforzheim. Danach begann ich eine Lehre als Galvaniseur in Pforzheim, legte an Ostern 1959 die Facharbeiterprüfung ab und übte anschließend meinen erlernten Beruf noch ein weiteres Jahr aus.
Ab dem 2.5.1960 besuchte ich das humanistische Aufbaugymnasium der Heimschule Lender in Sasbach bei Achern. Dort legte ich am 1.3.1966 die Reifeprüfung ab.
Im Sommersemester 1966 nahm ich an der Universität Würzburg das Studium der Theologie auf. Zum Sommersemester 1967 wechselte ich an die Universität Tübingen, an der ich im Wintersemester 1968/69 das Studium der Medizin begann.
Am 4.10.1969 legte ich die naturwissenschaftliche, am 25.3.1971 die ärztliche Vorprüfung ab und beendete mein Studium am 25.7.1974 mit der ärztlichen Prüfung.
Nach der Medizinalassistentenzeit in Tübingen und Sindelfingen erhielt ich am 24.2.1976 die Approbation als Arzt.
Assistenzarzt war ich bis Ende März 1977 am Städtischen Krankenhaus Sindelfingen und am Institut für Anaesthesiologie der Universität Tübingen.
Danach begann ich mit der Facharztausbildung an der Gynäkologisch-Geburtshilflichen Abteilung des Kreiskrankenhauses Reutlingen. Die Anerkennung als Frauenarzt erwarb ich am 10.6.1981. Zum 30.9.1982 beendete ich meine Tätigkeit als Assistenzarzt, um mich für die für 1983 geplante Niederlassung als Frauenarzt vorzubereiten.

Druck und Gesamtherstellung :

DRUCKEREI BÖLK
0 70 71 / 3 23 21
7400 Tübingen Bismarckstr. 92